

10/525021

PCT/JP 03/10490

20.08.03

PA 1045619

REC'D 12 SEP 2003

WIPO

PCT

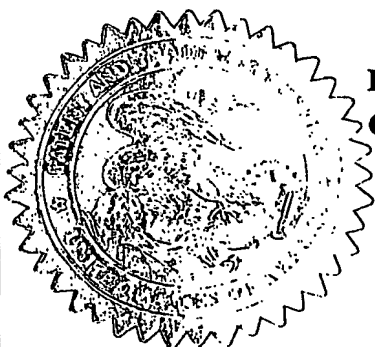
THE UNITED STATES OF AMERICA**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:****UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE****United States Patent and Trademark Office****July 31, 2003**

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/404,927**FILING DATE: August 22, 2002**

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. R. GRANT
Certifying Officer

60/404927 - 000000

Box Provisional Application
PTO/SB/16(8-00)

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 C.F.R. § 1.53 (c).

08/22/02
1129 U.S. PTO

11017 U.S. PTO
60/404927

Filing Date		August 22, 2002		Docket No.		0020-5041P	
INVENTOR(S)/APPLICANT(S)							
Given Name (first and middle (if any))		Last Name		RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)			
Mitsutaka		NAKAMURA		Osaka, Japan			
Shunsuke		SAMI		Osaka, Japan			
Masaaki		OGASA		Osaka, Japan			
<input type="checkbox"/> Additional inventors are being named on the separately numbered sheets attached hereto							
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)							
AN AGENT FOR TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA							
CORRESPONDENCE ADDRESS							
Birch, Stewart, Kolasch & Birch, LLP or Customer No. 2292 P.O. Box 747 Falls Church							
STATE		VA		ZIP CODE		22040-0747	
				COUNTRY		U.S.A.	
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)							
<input checked="" type="checkbox"/> Specification		Number of Pages. 16		<input type="checkbox"/> Application Data Sheet. See 37 CFR 1.76.			
<input checked="" type="checkbox"/> Drawing(s)		Number of Sheets. 1		<input type="checkbox"/> Other (specify) _____			
METHOD OF PAYMENT (check one)						PROVISIONAL FILING FEE	
<input type="checkbox"/> Applicant claims small entity status See 37 CFR 1.27. <input checked="" type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees. <input type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number 02-2448, if necessary.						<input type="checkbox"/> Small Entity (\$80 00) <input checked="" type="checkbox"/> Large Entity (\$160 00)	

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

Date: August 22, 2002

By [Signature] #32,881
for John W. Bailey, #32,881

JWB/end
0020-5041P

P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
(703) 205-8000

(Rev. 08/16/02)

1

明 細 書

統合失調症治療剤

5 技術分野

本発明は、新しい統合失調症の治療方法および治療剤に関する。さらに詳しくは、本発明は特定のピシクロヘプタンジカルボキシイミド誘導体の所定量を1日1回投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、統合失調症を改善する方法およびそれに用いる治療剤に関する。

10

背景技術

統合失調症(精神分裂病、schizophrenia)は、内因性精神病の1種で、主として青年期に発病し、慢性の経過をたどり、次第に人格の解体をきたして、その一部は精神荒廃に至る疾患であり、症状としては、発症の初期に多く見られる幻覚や妄想などの陽性症状のほか、気力ややる気が欠落した陰性症状、集中力や学習に問題がある認知症状などがある。さらにその近縁症状としてうつ症状、不安症などもある。

15

この統合失調症の治療には、もっぱら薬物療法がとられているが、長期に亘って投薬が必要であり、また一旦治癒した場合でも投薬を止めると再発する危険が大きく、いつまでも薬物投与を続ける必要がある。そのため、薬物投与による副作用が問題となり、かかる観点から副作用のない、長期投与も可能な薬物が望まれる。

20

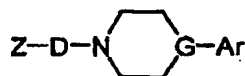
統合失調症の治療薬としては、向精神薬に分類される種々の薬物、例えば、クロルプロマジン、メトキシプロマジン等のフェノチアジン誘導体；フェノチアジンに類似した構造を有するクロルプロチキロン、フルペンチキソール等のチオキサンチン誘導体、スルピリド、スルトプリド等のベンズアミド誘導体、クロチアゼム、エチゾラム等のチエノジアゼピン誘導体などがあり、さらに、ハロペリドール、トリペリドールなどのブチロフェノン誘導体、ピモジド等のジフェニルブチルアミン誘導体、など多くの薬物が用いられている。

25

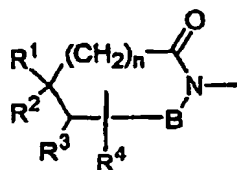
しかしながら、例えば、フェノチアジン誘導体、フェノチアジン類似化合物、ブチロフェノン誘導体などでは、重篤な副作用として、骨格筋が硬直し、筋に震顫が起こり、表情が消失し唾液流出が起こるパーキンソン病様症状を呈する錐体外路系症候群を伴う。ジフェニルブチルアミン誘導体は不眠症のほか、錐体外路系症候群を起こすことがある。またこれら既存の向精神薬は、統合失調症における陽性症状、陰性症状、認知症状のうち、一部の症状には有効であるがすべての症状に対して効果を発揮するものはない。

したがって、向精神薬として種々の統合失調症に対して優れた効果を有すると共に、錐体外路系症候群のような副作用のない安全な薬物の開発が望まれている。

一方、本発明者らの同僚らにより見出された下記一般式で示されるイミド誘導体が、抗精神病薬(神経弛緩薬、抗不安薬)、とくに精神分裂病、老年期精神病、躁鬱病、ノイローゼ等の治療剤として有用なことが知らされている(米国特許第 5, 532, 372)。



式中、Zは式：

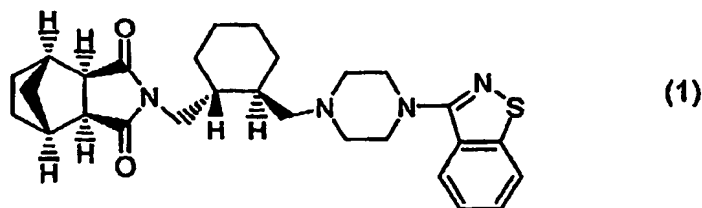


Dは式： $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q-$ 、Gは $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ N- \end{array}$ 、または $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ CH- \end{array}$ 等、Arは芳香族基、芳香異項環基等。

発明の概要

本発明者らは、統合失調症の治療に優れた効果を有し、しかも従来の向精神薬の多くに見られる錐体外路系症候群などの副作用がなく安全に長期投与が可能な新しい治療剤を見出すべく、一連のイミド誘導体について、その用法、用量を含めて鋭意研究を重ねた結果、下記式：

3



で示される (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptane-dicarboximide またはその塩酸塩などの医薬上許容される塩が、統合失調症に対して幅広い症状の軽減効果を有し、その所定量を1日1回投与することにより、錐体外路系副作用を伴うことなく、極めて安全に統合失調症を治療し得ることを見出した。

すなわち、本発明は上記式(1)で示される (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptanedicarboximide またはその医薬上許容される塩の所定量を統合失調症患者に1日1回投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、統合失調症を治療する方法、ならびにそれに用いる治療剤を提供するものである。

図面の簡単な説明

図1は二重盲検法による臨床試験における、本発明の活性化合物の (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptanedicarboximide hydrochloride およびプラセボによる精神分裂病に対する効果の指標である簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)のスコアの経時的変化を示したグラフである。

発明の詳細な説明

本発明者らは、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptanedicarboximide hydrochloride を用いて、後記実験例に示すように、急性増悪期にある精神分裂病患者に対して所定量を1日1回6週間投与したところ、幅広い

症状に対して優れた効果を有すると共に、驚くべきことに、公知の向精神薬に見られるような錐体外路系副作用も殆ど認められず、殊に、既存の向精神薬にしばしば認められる突然死にかかわる心電図異常も認められず、きわめて安全に統合失調症の治療に用い得ることを見出した。

- 5 すなわち、本発明は、前記式(1)で示される(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptanedicarboximide またはその医薬上許容される塩、特に塩酸塩の所定量を統合失調症の患者に対して1日1回投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、陽性症状、陰性症状、認知症状など幅広い統合失調症、とくに陽性症状および陰性症状の改善をもたらす、新しい統合失調症
- 10 の治療方法を提供するものである。

本発明は、また、かかる統合失調症の新規治療剤を提供するものである。

- 本発明によれば、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptanedicarboximide またはその医薬上許容される塩(e. g., hydrochloride)を、1日
- 15 投与量5mg~120mg、好ましくは10mg~100mg、さらに好ましくは20mg~80mgの用量にて1日1回投与することにより、統合失調症の幅広い症状に対して優れた改善効果が得られる。しかも、本発明の治療方法によれば、パーキンソン病様症状、ジスキネジア、アカシジア等の錐体外路系副作用や、
- 20 心電図異常、肝機能異常等の副作用も殆ど認められず、きわめて安全で、長期治療にも適している。

- 投与方法としては、経口投与、非経口投与(静脈注射、筋肉注射、直腸内投与等)のいずれでもよいが、経口投与、直腸内投与が好ましい。また投与は1日1回である。なお、慢性期の統合失調症の患者に適用する場合には、上記活性化合物の投与量をできるだけ少ない量で用い長期間治療する必要がある、かかる場合
- 25 には、活性化合物の1日投与量は5mg~80mg、好ましくは5mg~60mg、さらに好ましくは10mg~40mgの範囲で1日1回投与する。

上記本発明の統合失調症の治療方法に用いられる治療剤は、前記式(1)で示される化合物またはその医薬上許容される塩、特に(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-

[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide hydrochloride を、投与単位あたり 5mg～120mg、好ましくは10mg～100mg、さらに好ましくは20mg～80mg、の用量で含有する経口製剤または非経口製剤である。経口製剤としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、カプセル剤、シロップ剤等、非経口製剤としては、溶液、乳化液等の静注用または筋注用注射剤、直腸内投与用坐剤が挙げられる。これらはいずれも1日1回投与用製剤とする。

上記製剤は、いずれも通常の医薬製剤の調製に用いられる医薬上許容される担体、例えば、経口製剤では賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤等を用いて常法に従って調製される。注射剤では活性化化合物含有水溶液に常法に従って食塩、グルコース等の等張化剤を配合する。また坐剤はウイテップゾール等の市販の坐剤基剤に常法に従って活性化化合物を配合することにより調製される。

実験例

つぎに実験例を上げて本発明の治療方法および効果についてさらに具体的に説明する。

なお、実験例で用いた活性化化合物SM-13496とは、(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide hydrochlorideを意味し、実験例中の略語は下記の意味を有する。

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.

(精神疾患の診断と統計マニュアル第4版)

CGI-S : Clinical Global Impressions scale-Severity of Illness

CGI-I : Clinical Global Impressions scale-Improvement

AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale

(異常不随意運動評価尺度)

EPS : Extrapyramidal symptoms

(錐体外路症状)

LOCF : Last Observation Carried Forward

(LOCF解析: 欠測が生じた場合はそれ以前の最終評価値を用いる方法)

BAS : Barnes Akathisia Scale
(アカシジア評価尺度)

SAS : Simpson-Angust Rating Scale
(錐体外路系副作用評価尺度)

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
(陽性・陰性症状評価尺度)

実験例 1

前期第Ⅱ相臨床試験

(1)試験方法

5 下記表 1 に示す要領により、米国 15 施設における 149 例の精神分裂病患者を対象として、急性増悪期に対するプラセボ対照二重盲検試験を実施した。プラセボ投与によりwashout後、SM-13496 40mg又は120mg、若しくはプラセボを1日1回6週間投与した時の有効性及び安全性を検討した。

表 1

試験名	A double-blind, randomized, fixed dose, placebo-controlled, parallel-group, 6-week, efficacy, safety, and tolerability study of two dose levels of SM-13496 in patients with schizophrenia by DSM-IV criteria who are experiencing an acute exacerbation of symptoms
目的	急性増悪期の精神分裂病患者(DSM-IV診断基準)に対する有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較法により検討する。
対象	<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) DSM-IV診断基準による精神分裂病患者で急性増悪期のもの 2) Extracted-BPRSスコア42以上かつCGI-Sスコア4以上 3) Simpson-Angusスコア2未満かつAIMSスコア3未満 4) 罹病1年以上 5) 18～64歳の男女 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治療抵抗性の精神分裂病患者 2) デボ剤を使用中の患者で1治療周期未満にある患者 3) 自殺念慮の高い患者 4) パーキンソン病、Alzheimer病、薬物中毒、痙攣性疾患、てんかん患者 5) 妊婦及び妊娠している可能性のあるもの、授乳中の患者 6) 薬剤過敏症を示す患者 7) 試験責任医師が対象として不適当と判断した患者
試験デザイン	プラセボ対照・無作為化・並行群間比較・二重盲検

投与量・投与方法	40mg/day、120mg/day又はプラセボを1日1回6週間投与。 1週間(最低3日)のプラセボ投与によりwashout。 Washout期間及び投薬後2週間は入院。
併用薬及び併用療法	1) 他の抗精神病薬の併用は行わない。抗精神病薬を治験前に使用している場合は少なくとも3日間(経口剤)又は1治療周期(デポ剤)のwashout期間を設定する。 2) 錐体外路症状が発現した場合には抗パーキンソン薬の使用を可とする。 3) 不眠が出現した場合にはロラゼパムを使用する。
被験者数	計画時: 132例(プラセボ、40mg、120mg 各投与群44例) 試験終了時: 149例(プラセボ投与群50例、40mg投与群50例、120mg投与群49例)
評価項目	有効性: PANSS、Extracted-BPRS、CGI-S/I 安全性: EPS Rating scale(Simpson-Angus, Barnes, AIMS)、バイタルサイン(体温、血圧、脈拍数)、12誘導心電図、臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、プロラクチン、尿検査〕、精神身体症状、眼底・細隙灯顕微鏡検査、有害事象

(2) 試験成績

1) 有効性の評価

(1) BPRS、CGI-I及びCGI-S評価において、試験終了時におけるBPRSおよびPANSSスコア(LOCF)ならびにCGI-SおよびCGI-Iスコア(LOCF)を、それぞれ表2および表3に示す。表2および表3から明らかのように、SM-13496 40mg及び120mg投与群の試験終了時(投与後6週)における投与前からのスコア減少量はプラセボ投与群のそれと比較して有意な差が、またPANSS評価では、試験終了時におけるSM-13496 120mg投与群のスコア減少量はプラセボ投与群のそれと有意な差が見られ、SM-13496による精神症状の改善が認められた。

表2

投与量 (被験者数)	プラセボ (45)	SM-13496 40 mg (47)		SM-13496 120 mg (44)	
評価尺度	平均 (SD)	平均 (SD)	p値 ^{a)}	平均 (SD)	p値 ^{a)}
BPRS 合計スコア	-4.0 (8.45)	-10.0 (12.79)	0.014	-11.3 (8.89)	0.003
PANSS 合計スコア	-5.8 (14.06)	-14.1 (23.10)	0.063	-17.4 (15.70)	0.010

#: 両側 Dunnett's t-検定(各用量群とプラセボ群との比較)
施設、投与群を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

表 3

投与量	プラセボ	SM-13496 40 mg		SM-13496 120 mg	
評価尺度	平均 (SD)	平均 (SD)	p値 [#]	平均 (SD)	p値 [#]
CGI-S	(n=41) 0.0 (0.77)	(n=41) -0.7 (1.12)	0.004	(n=40) -0.8 (1.03)	0.002
CGI-I	(n=45) 4.0 (1.41)	(n=47) 3.2 (1.56)	0.013	(n=42) 3.0 (1.29)	0.005

#: 両側 Dunnett's t-検定(各用量群とプラセボ群との比較)

施設、投与群を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

(1 i) また、BPRS 合計スコア (LOC F) の推移をグラフに示すと、添付の図 1 に示すとおりである。図 1 に示すとおり、SM-13496 各投与群における BPRS スコアの投与前からの減少量は、プラセボ投与群と比較して 1 週目から有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

(1 i i) さらに、試験終了時における BPRS の減少が 20 % 以上若しくは CGI-I-I が 1 又は 2 を示した患者 (レスポnder) の割合を表 4 に示す。表 4 から明らかなように、SM-13496 40 mg 及び 120 mg 投与群とプラセボ投与群で有意な差が認められた。

表 4

投与量 (被験者数)	プラセボ (45)	SM-13496 40 mg (47)		SM-13496 120 mg (44)	
	例数	例数	p値 [#]	例数	p値 [#]
レスポnder	10	26	0.002	22	0.007

#: 施設を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定(各用量群とプラセボ群との比較)

2) 安全性の評価

(1) 10 % 以上の患者に認められた有害事象を下記表 5 に示す。

表 5

	プラセボ	40 mg	120 mg
被験者数	50	50	49
有害事象発現例数 (%)	36 (72)	40 (80)	38 (78)
重度の有害事象発現例数 (%)	3 (6)	3 (6)	3 (6)

有害事象のため試験を中止した被験者数(%)	2 (4)	6 (12)	6 (12)
有害事象発現例数(%)			
消化不良	6 (12)	4 (8)	2 (4)
嘔気	2 (4)	5 (10)	11 (22)
頭痛	5 (10)	8 (16)	3 (6)
アカシジア	0 (0)	4 (8)	7 (14)
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	3 (6)	6 (12)	5 (10)
鎮静	5 (10)	9 (18)	7 (14)
傾眠	2 (4)	4 (8)	5 (10)
精神分裂病増悪	5 (10)	2 (4)	1 (2)

複数の有害事象が認められた患者は1例とカウントした。

表5に示されるとおり、149例中114例(77%)に有害事象が認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であった。有害事象による中止例はSM-13496投与の両群でプラセボ投与群よりも多く認められた。

主な有害事象は、鎮静、嘔気、頭痛、アカシジア、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)であった。鎮静はプラセボ、SM-13496 40mg、120mg投与群でそれぞれ10%、18%、14%に認められた。嘔気はSM-13496 120mg投与群で他の群に比べ高頻度であったが、消化不良はプラセボ投与群より少なかった。精神分裂病増悪はSM-13496 40mg及び120mg投与群(4%及び2%)でプラセボ投与群(10%)より少なかった。アカシジアはSM-13496投与群でのみ認められ、40mg及び120mg投与群でそれぞれ8%及び14%であった。SM-13496投与群の有害事象の発現率はプラセボ投与群と同様であった。体重増加、食欲亢進、性的不能、勃起機能不全、痙攣は認められなかった。

(i i) 上記第II相臨床試験で認められた重篤な有害事象を下記表6に示す。

表6

	プラセボ	40 mg	120 mg
被験者数	50	50	49
合計(%)	4 (8)	3 (6)	2 (4)
重篤な有害事象発現例数(%)			
妄想症の増悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)

精神病增恶	0 (0)	1 (2)	0 (0)
精神分裂病增恶	4 (8)	1 (2)	1 (2)
分裂病、妄想型	0 (0)	0 (0)	1 (2)

表6に示されるとおり、プラセボ、SM-13496 40mg、120mg投与群でそれぞれ4例、3例、2例に重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(i i i)また、該臨床試験で認められた副作用を下記表7に示す。

表 7

	プラセボ	40 mg	120 mg
被験者数	50	50	49
副作用発現例数 (%)	22 (44)	33 (66)	35 (71)
精神障害			
落ち着きのなさ	0 (0)	1 (2)	1 (2)
精神病増悪	0 (0)	0 (0)	2 (4)
激越	0 (0)	0 (0)	1 (2)
激越の増悪	0 (0)	0 (0)	2 (4)
不安増悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)
不眠症	0 (0)	1 (2)	1 (2)
不眠増悪	0 (0)	0 (0)	1 (2)
悪夢	0 (0)	0 (0)	1 (2)
代謝及び栄養障害			
食欲不振	1 (2)	1 (2)	0 (0)
食欲減退	1 (2)	1 (2)	1 (2)
皮膚及び皮下組織障害			
そう痒症	1 (2)	0 (0)	0 (0)
感染症及び寄生虫症			
足部白癬	0 (0)	0 (0)	1 (2)
外耳炎	0 (0)	1 (2)	0 (0)
耳下腺炎	1 (2)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	1 (2)	0 (0)
血管障害			
潮紅	1 (2)	0 (0)	0 (0)
ほてり	0 (0)	0 (0)	1 (2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
咽喉頭疼痛	0 (0)	1 (2)	0 (0)

呼吸困難	0 (0)	0 (0)	1 (2)
心臓障害			
洞性頻脈	0 (0)	0 (0)	1 (2)
動悸	0 (0)	0 (0)	1 (2)
胃腸障害			
嘔気	2 (4)	4 (8)	9 (18)
嘔吐	0 (0)	2 (4)	3 (6)
便秘	1 (2)	2 (4)	0 (0)
下痢	3 (6)	3 (6)	0 (0)
軟便	0 (0)	0 (0)	1 (2)
舌障害	0 (0)	1 (2)	0 (0)
消化不良	2 (4)	3 (6)	2 (4)
鼓腸	0 (0)	1 (2)	0 (0)
口内乾燥	1 (2)	0 (0)	0 (0)
流涎過多	1 (2)	0 (0)	0 (0)
腹痛	2 (4)	0 (0)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態			
疲労	3 (6)	3 (6)	1 (2)
疲労憎悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)
熱感	1 (2)	0 (0)	0 (0)
嗜眠	1 (2)	1 (2)	2 (4)
神経系障害			
鎮静	3 (6)	9 (18)	7 (14)
アカシジア	0 (0)	4 (8)	7 (14)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	0 (0)	5 (10)	5 (10)
傾眠	2 (4)	4 (8)	5 (10)
頭痛	3 (6)	6 (12)	1 (2)
錐体外路疾患	0 (0)	1 (2)	3 (6)
振戦	0 (0)	3 (6)	3 (6)
アカシジア増悪	0 (0)	1 (2)	0 (0)
ジストニー	0 (0)	1 (2)	0 (0)
構語障害	0 (0)	0 (0)	1 (2)
舌の麻痺	1 (2)	0 (0)	0 (0)
歯車様固縮	0 (0)	0 (0)	1 (2)
開口障害	0 (0)	0 (0)	1 (2)
筋骨格系及び結合組織障害			

筋硬直	1 (2)	2 (4)	1 (2)
筋痛	0 (0)	0 (0)	1 (2)
頸部硬直	0 (0)	1 (2)	0 (0)
関節硬直	0 (0)	1 (2)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	1 (2)
重感	0 (0)	1 (2)	0 (0)
臨床検査			
血中プロラクチン増加	0 (0)	1 (2)	1 (2)
血中クレアチン・ホス ホキナーゼ増加	0 (0)	1 (2)	0 (0)
心電図異常	1 (2)	0 (0)	0 (0)
体重減少	1 (2)	1 (2)	2 (4)
総蛋白増加	0 (0)	1 (2)	0 (0)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	1 (2)
腎及び尿路障害			
多尿	1 (2)	0 (0)	0 (0)
頻尿	1 (2)	0 (0)	0 (0)
眼障害			
霧視	0 (0)	1 (2)	1 (2)
眼乾燥	1 (2)	0 (0)	0 (0)

表7に示されるとおり、有害事象のうち、SM-13496投与との因果関係を否定できない主なもの(副作用)は、鎮静、嘔気、アカシジア、浮動性めまい(回転性眩暈を除く)、傾眠、頭痛であった。SM-13496投与群でジストニーの発現率は低かった(4%未満)。12誘導心電図において臨床的に意義のある変化は認められなかった。臨床検査値が異常変動を示した患者の割合に各群間で大きな差はなかった。SM-13496投与群で中等度の血中プロラクチン増加が認められたが、体温、呼吸数、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査では臨床特

問題となる所見は認められなかった。

(iv)さらに、錐体外路症状であるジスキネジア(AIMSによる)、アカシジア(BASによる)、パーキンソン様症状(SASによる)の評価の結果を表8に示す。

表 8

評価尺度	プラセボ*	SM-13496 40 mg*		SM-13496 120 mg*	
	平均 (SD)	平均 (SD)	p値*	平均 (SD)	p値*
AIMS	0.7 (2.63)	0.7 (2.88)	0.978	0.2 (2.21)	0.467
BAS**	0.0 (0.97)	0.1 (1.04)	0.687	0.4 (0.94)	0.352
SAS	-0.1 (0.96)	0.1 (1.08)	0.588	0.1 (1.11)	0.808

#: 両側Dunnett's t-検定(各用量群とプラセボ群との比較)

施設、投与群を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

*: 各評価スコアにつきn=48又はn=49

**: BAS 合計スコア

表 8 に示される結果から明らかなように、投与前からのスコア又は合計スコアの変化量は投与群間で有意な差は認められなかった。ベンズトロピンを必要とした患者は SM-13496 投与群で 24%、プラセボ投与群で 18% であった。

5

産業上の利用の可能性

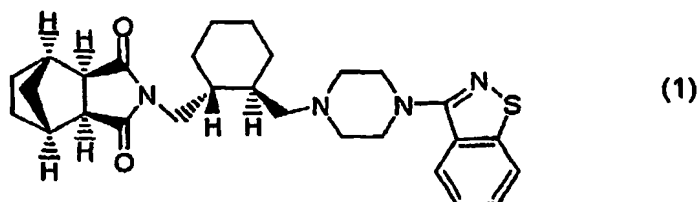
本発明の統合失調症の治療方法およびそれに用いる治療剤は、活性化化合物の (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl-methyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptanedicarboximide またはその医薬上許容される塩、特に塩酸塩の所定量を統合失調症の患者に対して 1 日 1 回投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、陽性症状、陰性症状、認知症状など幅広い統合失調症、とくに陽性症状および陰性症状の改善に優れた効果を示し、また突然死にかかわる心電図異常や過度の鎮静作用なども認められない、極めて安全に適用することができ、長時間の投与にも適し、さらに高齢者にも安全に用い得るため、きわめて優れた治療方法および治療剤である。

10

15

請求の範囲

1. 統合失調症患者の治療方法であって、活性化合物として式(1)：



- 5 5 示される (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptane-dicarboximide またはその医薬上許容される塩を 1 日投与量 5 mg ~ 1 2 0 mg で 1 日 1 回投与することによって、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、統合失調症を治療する方法。
- 10 2. 活性化合物が、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptane-dicarboximide hydrochloride である請求項 1 に記載の治療方法。
3. 統合失調症の陰性症状を改善する請求項 1 または 2 に記載の治療方法。
4. 統合失調症の陽性症状および陰性症状を改善する請求項 1 または 2 に記載の
- 16 治療方法。
5. 活性化合物の (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptane-dicarboximide hydrochloride を 1 日投与量 2 0 mg ~ 8 0 mg で 1 日 1 回投与する請求項 1 または 2 に記載の治療方法。
- 20 6. 統合失調症の陰性症状を改善する請求項 5 に記載の方法。
7. 統合失調症の陽性症状および陰性症状を改善する請求項 5 に記載の方法。
8. 慢性期の統合失調症の治療方法であって、活性化合物の (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptanedicarboximide hydrochloride を 1 日
- 25 投与量 5 mg ~ 8 0 mg で 1 日 1 回投与することによって、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、統合失調症を改善する請求項 1 または 2 に記載の治療方法。

9. 統合失調症の陰性症状を改善する請求項8に記載の治療方法。

10. 統合失調症の陽性症状および陰性症状を改善する請求項8に記載の治療方法。

5 11. 活性化合物の(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptane-dicarboximide hydrochloride を1日投与量10mg～40mgで1日1回投与する請求項8に記載の治療方法。

12. 統合失調症の陰性症状を改善する請求項11に記載の治療方法。

10 13. 統合失調症の陽性症状および陰性症状を改善する請求項11に記載の治療方法。

14. 活性化合物として(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]-heptanedicarboximide またはその医薬上許容される塩を1日1回投与量として5mg～120mg含有する、統合失調症の治療剤。

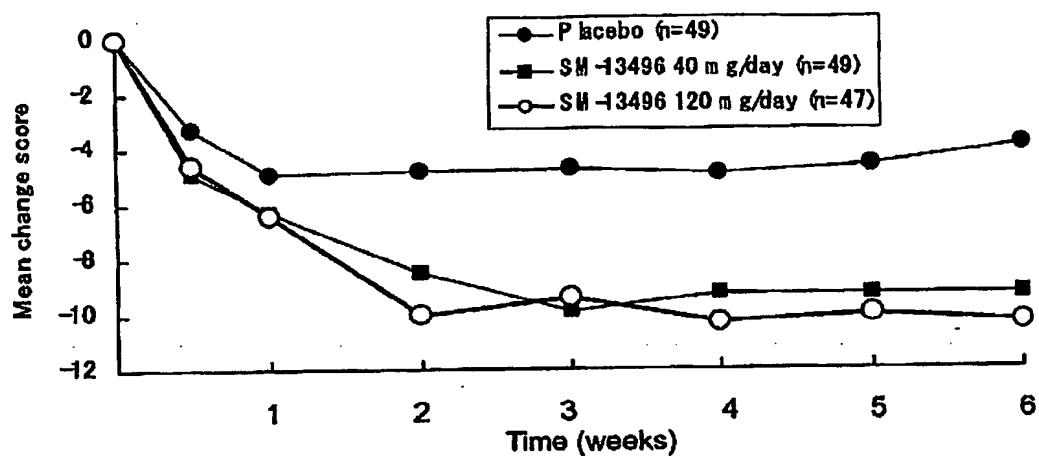
15 15. 活性化合物の含有量が20mg～80mgである請求項14に記載の治療剤。

要 約 書

統合失調症の新規な治療方法を提供するものであって、活性化合物として
(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl-
5 methyl]-1-cyclohexylmethyl]-2, 3-bicyclo[2. 2. 1]heptanedicarboximide また
はその医薬上許容される塩(e. g., hydrochloride)を、1日投与量5mg~12
0mgにて1日1回、統合失調症患者に投与することにより、錐体外路系副作用
の併発を伴うことなく統合失調症の幅広い症状、特に陽性症状および陰性症状を
改善することができる統合失調症の治療方法、ならびそれに用いる治療剤。

1 / 1

図 1



United States Patent & Trademark Office

Office of Initial Patent Examination

Application papers not suitable for publication

SN 60404927

Mail Date 08-22-02

☒ Non-English Specification

☐ Specification contains drawing(s) on page(s) _____ or table(s) _____

☐ Landscape orientation of text ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract

☐ Handwritten ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract

☐ More than one column ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract

☐ Improper line spacing ☐ Specification ☐ Claims ☐ Abstract

☐ Claims not on separate page(s)

☐ Abstract not on separate page(s)

☐ Improper paper size -- Must be either A4 (21 cm x 29.7 cm) or 8-1/2"x 11"

☐ Specification page(s) _____

☐ Abstract

☐ Drawing page(s) _____

☐ Claim(s)

☐ Improper margins

☐ Specification page(s) _____

☐ Abstract

☐ Drawing page(s) _____

☐ Claim(s)

☐ Not reproducible

Section

Reason

☐ Specification page(s) _____

☐ Paper too thin

☐ Drawing page(s) _____

☐ Glossy pages

☐ Abstract

☐ Non-white background

☐ Claim(s)

☐ Drawing objection(s)

☐ Missing lead lines, drawing(s) _____

☐ Line quality is too light, drawing(s) _____

☐ More than 1 drawing and not numbered correctly

☐ Non-English text, drawing(s) _____

☐ Excessive text, drawing(s) _____

☐ Photographs capable of illustration, drawing(s) _____

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.